

ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Тен Ю.В.¹, Клейменов Е.В.², Дорохов Н.А.¹, Игнатенко И.Г.³, Куляшова О.В.²

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, e-mail: nik-dorokhov@mail.ru;

²КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая детская больница», Барнаул;

³КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», Барнаул

Увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов может являться синдромом различных заболеваний, в том числе вирусных инфекций и злокачественных новообразований, лимфом. Ранняя диагностика опухолей имеет значительное влияние на прогноз заболевания. Наиболее достоверным методом исключения злокачественного новообразования является гистологическое исследование, однако ввиду инвазивности процедуры ее применение в качестве скрининга ограничено. При цитологическом исследовании, зачастую, предварительный диагноз можно выставить в кратчайшие сроки, однако информативность метода при лимфомах у детей остаётся малоизученной. Цель исследования: рационализировать диагностику лимфом у детей с лимфаденопатией. Основная группа исследуемых, у которых определялось стойкое увеличение лимфатических узлов более 1,5-2,5 см, на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии. У этих пациентов определены показания к диагностическому оперативному вмешательству, группу составили 65 человек. Объем оперативного вмешательства заключался в удалении лимфоузлов с целью цитологического и гистологического исследования. Цитологическое исследование проводилось по методу Папенгейма. Гистологическое исследование проводилось при помощи методики окраски гематоксилин-эозином. Выявлено, что в 59 % (38 детей) наблюдений причиной увеличения лимфоузлов, как правило, явилась фолликулярная гиперплазия. Лимфома Ходжкина подтверждена в 29 % (19 детей), неходжкинские лимфомы в 12 % (8 детей). Удельный вес лимфомы Ходжкина среди всех лимфом составил 70 %, в то время как неходжкинские лимфомы встречались в 30 % лимфом, диагностированных у детей Алтайского края, что достоверно отличается от общероссийских показателей – 40 % (p < 0,05). В 95 % лимфатические узлы при лимфоме по УЗ картине характеризовались как множественные с пониженной эхогенностью, размером от 11 мм и более, в виде конгломерата. Выявлено, что чувствительность цитологического метода составила 72 %, а специфичность 98 %.

Ключевые слова: дети, хирургия, лимфаденопатия.

DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE LYMPHATIC SYSTEM IN SURGERY IN CHILDREN WITH LYMPHADENOPATHY SYNDROME

Ten Yu.V.¹, Kleymenov E.V.², Dorokhov N.A.¹, Ignatenko I.G.³, Kulyashova O.V.²

¹Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: nik-dorokhov@mail.ru;

²Altai Regional Clinical Children's Hospital, Barnaul;

³Altai regional diagnostic center, Barnaul

An increase in one or more groups of lymph nodes may be a syndrome of various diseases, including viral infections and malignant neoplasms, lymphomas. Early diagnosis of tumors has a significant effect on the prognosis of the disease. The most reliable method of excluding a malignant neoplasm is a histological study, but due to the invasiveness of the procedure its use as screening is limited. In cytological research, often, a preliminary diagnosis can be made as soon as possible, but the informative value of the method for children with lymphomas remains poorly understood. Objective: to rationalize the diagnosis of lymphomas in children with lymphadenopathy. The main group of subjects, who had a persistent increase in lymph nodes more than 1,5-2,5 cm, against the background of antibacterial and anti-inflammatory therapy. In these patients, indications for diagnostic operative intervention were determined, the group was 65 people. The scope of surgical intervention was to remove lymph nodes for the purpose of cytological and histological examination. The cytological study was carried out using the Papenheim method. The histological examination was carried out using the hematoxylin-eosin staining technique. It was revealed that in follicular hyperplasia, as a rule, follicular hyperplasia was the cause of the increase in lymph nodes in 59 % (38 children) of observations. Hodgkin's lymphoma was confirmed in 29 % (19 children), non-Hodgkin's lymphomas in 12% (8 children.) The proportion of Hodgkin's lymphoma among all lymphomas was 70 %, while non-Hodgkin's lymphomas were found in 30 % of lymphomas diagnosed in children of the Altai Territory, Significantly differs from the all-Russian indices - 40% (p < 0.05). In 95% of the lymph nodes in lymphoma in the ultrasonography were characterized as multiple

with a reduced echogenicity, the size of 11 mm or more, as a conglomerate. It was revealed that the sensitivity of the cytological method was 72 %, and the specificity was 98 %.

Keywords: children, surgery, lymphadenopathy.

Лимфаденопатия является одной из наиболее частых диагностических находок в практике врача. Увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов может являться синдромом различных заболеваний, в том числе вирусных инфекций и злокачественных новообразований, лимфом [1, 2, 9-11]. Ранняя диагностика опухолей имеет значительное влияние на прогноз заболевания [6, 12, 14]. При обнаружении увеличения лимфоузлов клиницисту приходится приложить максимальное количество усилий, знаний и умений для этиологической верификации лимфаденопатии и дифференциальной диагностики с опухолевыми процессами [13, 15, 16]. На современном этапе выявить причину развития лимфаденопатии у детей не всегда удаётся, но практически в половине случаев, по данным ряда авторов, приходится прибегать к проведению биопсии лимфоузла [4-7]. Наиболее достоверным методом исключения злокачественного новообразования является гистологическое исследование, однако ввиду инвазивности процедуры ее применение в качестве скрининга ограничено [1, 4, 8].

На первичном этапе диагностики, в рамках хирургического кабинета поликлиники, перечень доступных методов обследования недостаточно информативен. Ввиду ряда особенностей клинической картины лимфом, когда отсутствуют специфические и неспецифические симптомы [8, 12]. Необходимый объём информации может дать исследование лимфоузлов методом ультразвуковой диагностики, который способен дать информацию о размерах образований, их структуре, кровотоке, форме, границах, наличии изменений окружающих тканей. Исследований, отражающих характерную ультразвуковую картину при лимфомах у детей, в настоящее время недостаточно.

Несомненно, что чем раньше будет выставлен диагноз, тем раньше можно определить дальнейшую тактику ведения пациента и сократить время пребывания ребёнка в стационаре. Для оперативной постановки диагноза используется исследование материала, взятого на цитологическое исследование – исследование мазка – отпечатка. При цитологическом исследовании, зачастую, предварительный диагноз можно выставить в кратчайшие сроки, однако информативность метода при лимфомах у детей остаётся малоизученной.

Цель исследования: рационализировать диагностику лимфом у детей с лимфаденопатией.

Задачи исследования:

1. Отразить удельный вес лимфом в этиологической структуре синдрома лимфаденопатии у детей Алтайского края.

2. Выявить характерную ультразвуковую картину лимфоузлов у детей с лимфомами.
3. Оценить чувствительность и специфичность цитологического метода исследования в диагностике лимфом у детей.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2011 по 2015 год на базе КГБУЗ «Алтайской краевой клинической больницы», главный врач КГБУЗ «АККДБ», отличник здравоохранения, к.м.н. Смирнов Константин Владимирович. В исследование были включены дети в возрасте от 1 года до 17 лет, находившиеся под амбулаторным наблюдением хирурга с синдромом лимфаденопатии. В исследование не включались пациенты с наличием яркой клинической картины лимфаденита и других патологических состояний, когда показания к оперативному вмешательству не вызывали сомнения.

Группу обследованных составили 635 человек. Исследование было проспективным и проходило в несколько этапов.

На первом этапе объем обследования пациентов включал: клинический осмотр, общее клинико-лабораторное обследование (развёрнутый анализ крови, биохимия крови), ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфоузлов, УЗИ внутренних органов, УЗИ щитовидной железы, рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, консультация оториноларинголога, гематолога, других специалистов по показаниям. Также обследуемым проводилось исследование на наличие оппортунистических инфекций, паразитарных инвазий, вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С. При выявлении иных причин лимфаденопатии, кроме злокачественного процесса, дети получали лечение согласно принятым протоколам лечения и в основную группу не включались, но наблюдались хирургом и гематологом в динамике.

Дети, у которых наблюдалось увеличение лимфатических узлов не более 1,5–2,5см, и длительность заболевания которых составила более 1 месяца, при отсутствии положительного эффекта от антибактериальной и противовоспалительной терапии были взяты на инвазивный метод исследования – тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатических узлов с цитологическим исследованием – 3 % пациентов (19 детей). Во всех случаях была выявлена лимфоидная гиперплазия. Больные были выписаны под динамическое наблюдение, в анамнезе у таких детей диагноз «лимфома» не подтвердился.

На втором этапе была сформирована основная группа исследуемых, у которых определялось стойкое увеличение лимфатических узлов более 1,5–2,5см, на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии. У этих пациентов определены показания к диагностическому оперативному вмешательству, группу составили 65 человек.

Объем оперативного вмешательства заключался в удалении одного или нескольких

наиболее изменённых, по данным осмотра и УЗ картины, лимфоузлов с целью цитологического и гистологического исследования.

Цитологическое исследование проводилось по методу Папенгейма (фиксатор эозин метиленовый синий по Май – Грюнвальду; краситель Азур-эозин по Романовскому). Гистологическое исследование проводилось при помощи методики окраски гематоксилин-эозином. Результат цитологического исследования получали в течение 20 минут после взятия материала. Результат гистологического исследования получали по истечению семи дней с момента взятия материала на исследование.

При выборе лимфоузла для биопсии мы придерживались следующих правил [3]:

1. Для биопсии выбирали самый крупный, наиболее измененный и недавно увеличившийся лимфоузел;
2. Физикальные характеристики лимфоузла, такие как величина в мм, форма, консистенция (эластичность), характер поверхности, подвижность, спаянность между собой и с кожей, местная температура, болезненность, имели большее значение, чем локализация. При наличии нескольких групп изменённых поверхностных лимфоузлов в разных зонах порядок выбора по информативности: надключичный – шейный – подмышечный – паховый;
3. Как правило, не проводили биопсию ретромандибулярных и паховых лимфоузлов размерами до 3 см в диаметре;
4. Не подвергались биопсии маленькие лимфоузлы, прилежащие к конгломерату. В таких случаях была предпочтительнее парциальная резекция опухоли, при невозможности полного удаления конгломерата.

Достоверность различия количественных показателей документировали посредством точного критерия Фишера. В расчетах использовали ϕ – угловое преобразование Фишера. Различие сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления чувствительности и специфичности цитологического и гистологического методов исследований был использован метод четырёхпольных таблиц.

Результаты

Возраст исследуемых составил от 1 года до 17 лет. Соотношение мальчиков и девочек было 2:1. Возрастная структура исследуемых имела следующий вид (таблица 1).

Таблица 1

Возрастная структура детей основной группы

Ранний возраст 1–3 года % (абс.)	Дошкольный возраст 3–7 лет % (абс.)	Школьный возраст 7–12 лет % (абс.)	Пубертатный возраст старше 12 лет % (абс.)
20 % (13)	20 % (13)	18 % (12)	47 % (27)

При анализе таблицы 1 можно отметить, что в возрастной структуре преобладали дети старше 12 лет – 42 % ($p=0,003$), что достоверно отличалось от других возрастных групп, по остальным возрастам (ранний, дошкольный, школьный) встречаемость составила 20 %.

Структура локализации увеличенных лимфоузлов у больных исследуемой группы имела следующий вид (рисунок 1).

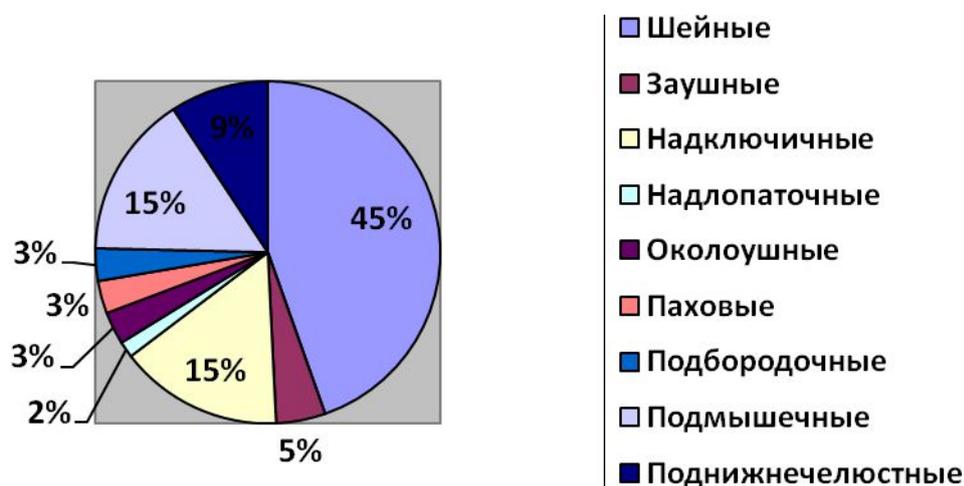


Рис. 1. Структура локализации увеличенных лимфоузлов

Как видно на рисунке № 1, увеличенные лимфоузлы в 45 % (29 детей) наблюдений локализовались в области шеи, заушные 5 % (3 ребенка), надключичные 15 % (10 детей), надлопаточные 2 % (1 ребенок), околоушные 3 % (2 ребенка), паховые 3 % (2 ребенка), подбородочные 3 % (2 ребенка), подмышечные 15 % (10 детей), поднижнечелюстные 10 % (6 детей).

Этиологическая структура синдрома лимфаденопатии у больных исследуемой группы представлена на рис. 2.

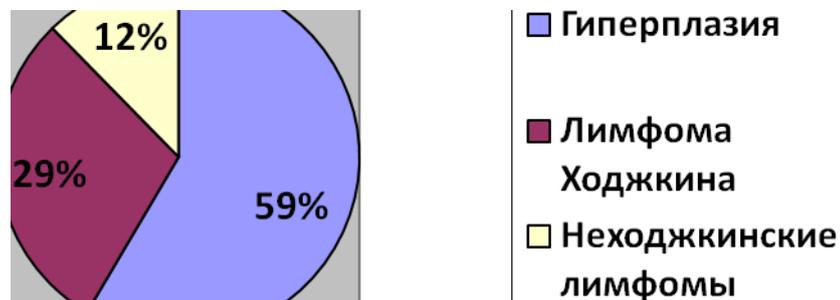


Рис. 2. Этиологическая структура синдрома лимфаденопатии у больных исследуемой группы

При анализе полученных данных гистологического исследования выявлено, что в 59 % (38 детей) наблюдений причиной увеличения лимфоузлов, как правило, явилась фолликулярная гиперплазия. Лимфома Ходжкина подтверждена в 29 % (19 детей), неходжкинские лимфомы в 12 % (8 детей) (рисунок 2).

Удельный вес лимфомы Ходжкина среди всех лимфом составил 70 %, в то время как неходжкинские лимфомы встречались в 30 % лимфом, диагностированных у детей Алтайского края, что достоверно отличается от общероссийских показателей – 40 % ($p < 0,05$).

Наиболее часто диагностируемые стадии лимфомы Ходжкина – ПА стадия смешанно-клеточный вариант и ПИА стадия нодулярный склероз.

Анализируя данные ультразвукового исследования лимфатических узлов, отмечено, что в 95 % лимфатические узлы при лимфоме по УЗ картине характеризовались как множественные с пониженной эхогенностью, размером от 11 мм и более, в виде конгломерата.

С целью ранней диагностики злокачественных новообразований интраоперационно выполнялись мазки-отпечатки материала, полученного из лимфоузлов с дальнейшим цитологическим исследованием. Данный метод может позволить диагностировать злокачественное образование в течение 20 минут и начать ранее лечение в случае быстрого прогрессирования опухоли. Анализ полученных данных позволил нам вычислить

чувствительность и специфичность цитологического метода исследования мазков-отпечатков для распознавания лимфомы. Нами выявлено, что чувствительность цитологического метода составила 72 %, а специфичность 98 %.

Заключение

Таким образом, у больных, у которых определялось стойкое увеличение лимфатических узлов более 1,5–2,5 см, в том числе на фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии, лимфома Ходжкина подтверждена в 29 % (19 детей), неходжкинские лимфомы в 13 % (8 детей), что говорит о правомочности использования данного критерия в алгоритме определения показаний к проведению биопсии лимфоузла.

Нами выявлено, что среди всех лимфом в Алтайском крае чаще встречается лимфома Ходжкина (70 %), что заметно выше общероссийских показателей (около 40 % ($p < 0,05$)).

При анализе ультразвуковой картины у пациентов исследуемой группы отмечено, что в 95 % лимфатические узлы при лимфоме характеризовались как множественные с пониженной эхогенностью, размером от 11 мм и более, зачастую в виде конгломерата.

Чувствительность цитологического метода исследования, равная 72 %, позволяет рекомендовать данный метод как скрининговый в ранней диагностике лимфом с учетом специфичности 98 %.

Список литературы

1. Дворецкий, Л.И. Лимфаденопатия: от синдрома к диагнозу / Л.И. Дворецкий // Рус. мед. журн. – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 310-314.
2. Краснов, В.В. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей / В.В. Краснов, А.П. Обрядина // Практическая медицина. – 2012. – № 7. – С. 137-139.
3. Меликян, А.Л. Алгоритмы диагностики неопухолевых лимфаденопатий / А.Л. Меликян // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 306-315.
4. Меликян, А.Л. Неопухолевые лимфаденопатии: дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Меликян. – М., 2008. – 320 с.
5. Терещенко, С.Ю. Генерализованная лимфаденопатия инфекционной этиологии у детей / С.Ю. Терещенко // Рос. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 129.
6. Терещенко, С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика / С.Ю. Терещенко // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 54-59.
7. Терещенко, С.Ю. Периферическая лимфаденопатия у детей: дифференциальная диагностика. Часть 1. Общие сведения. Локальная лимфаденопатия / С.Ю. Терещенко // Педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 91-98.

8. Чернов, В.М. Эпидемиология болезней крови у детей по данным исследований, проведенных в федеральном центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава / В.М. Чернов, И.С. Тарасова, А.Г. Румянцев // *Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 27-33.
9. Abba, A.A. Clinical approach to Lymphadenopathy / A.A. Abba, M.Z. Khalil // *Ann Nigerian Med.* – 2012. – Vol. 6. – P. 11-17.
10. Bravender, T. Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // *Adolescent medicine: state of the art reviews.* – 2010. – Vol. 21, no. 2. – P. 251-264.
11. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis / B.Z. Katz, S. Boas, Y. Shiraishi et al. // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, no. 3. – P. 468-472.
12. Friedmann, A.M. Evaluation and management of lymphadenopathy in children / A.M. Friedmann // *Pediatrics in review.* – 2008. – Vol. 29, no. 2. – P. 53-60.
13. Gaddey, H.L. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis / H.L. Gaddey, A.M. Riegel // *Am Fam Physician.* – 2016. – Vol. 94, no. 11. – P. 896-903.
14. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky et al. // *Blood.* – 2008. – Vol. 111. – P. 5446-5456.
15. Long, S.S. Principles and Practices of Pediatric Infectious Diseases / S.S. Long, K.P. Larry, C.G. Prober. – 5rd ed. – Philadelphia: Elsevier Inc., 2017. – 1800 p.
16. Luzuriaga K. Infectious mononucleosis / K. Luzuriaga, J.L. Sullivan // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, no. 21. – P. 1993-2000.